



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/70, 9/46 // C07H 15/256</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/45934</p> <p>(43) 国際公開日 1999年9月16日(16.09.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01157</p> <p>(22) 国際出願日 1999年3月10日(10.03.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/76487 1998年3月11日(11.03.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) グレラン製薬株式会社 (GRELAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒154-0003 東京都世田谷区野沢3丁目3番9号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 金澤 一(KANAZAWA, Hashime)[JP/JP] 清水賢治(SHIMIZU, Kenji)[JP/JP] 佐々木和広(SASAKI, Kazuhiro)[JP/JP] 杉本徹也(SUGIMOTO, Tetsuya)[JP/JP] 〒205-0002 東京都羽村市栄町3丁目4番地3 グレランリサーチセンター内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 水野昭宣(MIZUNO, Akinobu) 〒150-0002 東京都渋谷区渋谷1丁目10番7号 グローリア宮益坂Ⅲ305 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: BUBBLING ENTERIC COATED PREPARATIONS</p> <p>(54)発明の名称 発泡性腸溶製剤</p> <p>(57) Abstract Oral preparations in the form of bubbling enteric coated preparations which show excellent digestive absorbability of glycyrrhizin and can be conveniently produced by blending glycyrrhizin with sorbents such as medium-chain fatty acids or salts thereof and a bubbling agent. Owing to the addition of the bubbling agents, these preparations can achieve excellent digestive absorbability of glycyrrhizin. Moreover, these preparations can be produced by a convenient process without resort to any special step.</p>		

本発明は、簡便な方法で製造可能で、消化管吸収の優れたグリチルリチンの経口剤を得るために、グリチルリチンに中鎖脂肪酸またはその塩などの吸収促進剤とともに発泡剤を加えた経口製剤を腸溶製剤としたものである。本発明の製剤は、発泡剤を加えることによって優れたグリチルリチンの消化管吸収を達成することが可能であり、また、特殊な工程を必要とせず簡便な方法で製造できる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TR	トルコ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MX	メキシコ	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

## 明 細 書

### 発泡性腸溶製剤

#### 技術分野

本発明は、消化管吸収の優れたグリチルリチン（グリチルリチン酸、glycyrrhizin、glycyrrhizic acid またはglycyrrhizinic acid とも言われる；以下本明細書ではグリチルリチンという）の経口製剤、特に発泡性腸溶製剤に関する。

#### 背景技術

グリチルリチンは、肝臓疾患用剤およびアレルギー用剤として賞用されている医薬活性成分であるが、特に、慢性肝疾患の治療においては、その優れた肝機能改善作用により医療上必須の薬剤となっている。現在、臨床で使用されているグリチルリチン含有製剤としては、注射剤と経口錠剤の2種類があるが、効果の面から圧倒的に注射剤が使用されている。すなわち、錠剤の場合、グリチルリチンは胃においてグリチルレチン酸に急速に分解されてしまい、薬理活性の高いグリチルリチン未変化体の血中への移行がほとんど見られず、注射剤に比べてはるかに効果が弱いものとなることが報告されている〔MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW、臨時第30号、1（1993）〕。

しかし、注射剤の場合は、1回の投与量が40～100mlと大量であり患者に苦痛を強いることに加え、長期に渡る治療が必要な慢性肝疾患においては、長期間の入院や注射のために連日または週数回の通院が必要であることなど患者に多大な負担をかけることから、これまでに注射剤に代わる製剤を見出すために、坐剤や吸収改善を図った経口剤の使用が提案されている。

例えば、坐剤としては、ウイテップゾールH-15など従来知られている基剤を用いた坐剤（特開平1-294619号）、吸収促進剤として非イオン性界面活性剤または中鎖脂肪酸の少なくとも1種類を配合した坐剤（特開平4-26111

7号)、吸収促進剤として非イオン性界面活性剤を油脂性基剤に配合した坐剤(特開平5-97680号)などが提案されている。また、吸収改善を図った経口剤としては、脂肪酸グリセリドを配合し、腸溶性皮膜でコーティングした製剤(特開平3-255037号)およびグリチルリチンを脂肪乳剤または複合脂質混合体もしくはそれらの乾燥粉末とした製剤(特開平6-192107号)が提案されている。

しかし、これらの従来の製剤は、次のような欠点を有している。

すなわち、上記坐剤については、前記したように慢性肝疾患の場合は治療期間が長期に渡るため、坐剤の長期使用は注射剤ほどではなくとも患者にはかなりの負担を強いることになる。また、上記の経口剤については、例えば、特開平3-255037号では、グリチルリチンを単に脂肪酸グリセリドの混合物に分散させたものを、経口投与ではなくラットの十二指腸内に投与してグリチルリチンの血中濃度を測定しており、開示された製剤の経口投与における有効性を科学的に明確に裏付けるデータは見られない。

一方、特開平6-192107号では、グリチルリチンの脂肪乳剤または複合脂質混合体を得ているが、このような液剤は、錠剤などの固形製剤と異なり必然的に安定性が懸念され、加えて取扱上も不便であり、たとえ、この様な乳化製剤を乾燥して粉末化したとしても製剤製造工程上極めて煩雑にならざるを得ない。

以上のように、従来の技術レベルでは、患者にとってより負担が少ない消化管吸収の優れたグリチルリチン経口剤を得ることは困難な状況にあった。

### 発明の開示

本発明者らは、上記従来技術に鑑み、簡便な方法で製造可能で、消化管吸収の優れたグリチルリチンの経口剤を得ることを課題に、鋭意研究を重ねた結果、グリチルリチンに吸収促進剤とともに発泡剤を加えた経口製剤を腸溶製剤とすることにより本課題を解決できることを見出し、さらに検討を加えた結果、本発明を完成した。

本発明は、

(1) グリチルリチンまたはその医薬的に許容される塩、吸収促進剤および発泡剤を含有する経口製剤；

(2) 腸溶製剤である上記(1)に記載の経口製剤；

(3) 吸収促進剤が $C_6 \sim C_{20}$ 脂肪酸またはその塩である上記(1)または(2)に記載の製剤；

(4) 吸収促進剤が中鎖脂肪酸またはその塩である上記(1)または(2)に記載の製剤；

(5) 吸収促進剤がカプリン酸またはその塩である上記(1)または(2)に記載の製剤；および

(6) 吸収促進剤が中鎖脂肪酸グリセリドである上記(1)または(2)に記載の製剤；および

(7) 発泡剤が炭酸水素ナトリウムおよびクエン酸または酒石酸から成る上記(1)または(2)に記載の製剤を提供する。

別の観点では、本発明は、

(8) 吸収促進剤が脂肪酸アルキルエステルである上記(1)または(2)に記載の製剤；

(9) 吸収促進剤が非イオン性界面活性剤である上記(1)または(2)に記載の製剤；

(10) 吸収促進剤が胆汁酸塩である上記(1)または(2)に記載の製剤；

(11) 吸収促進剤が非ステロイド性抗炎症剤である上記(1)または(2)に記載の製剤；

(12) 吸収促進剤が、カブロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸及びリノレン酸またはそれらのナトリウム塩、カリウム塩若しくはカルシウム塩から成る群から選ばれたものである上記(1)～(3)のいずれかーに記載の製剤；

(13) 吸収促進剤が、 $C_6 \sim C_{12}$ 脂肪酸またはその塩である上記(1)～(4)

) のいずれかに記載の製剤;

(14) 吸収促進剤が、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸及びラウリン酸またはそれらのナトリウム塩、カリウム塩若しくはカルシウム塩から成る群から選ばれたものである上記(1)～(4)および(13)のいずれかに記載の製剤;

(15) 吸収促進剤が、 $C_6 \sim C_{12}$ 脂肪酸のモノー、ジーまたは／およびトリグリセリドから成る群から選ばれたものである上記(1)、(2)または(6)に記載の製剤;

(16) 吸収促進剤が、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸及びラウリン酸から成る群から選ばれたもののモノー、ジーまたは／およびトリグリセリドから成る群から選ばれたものである上記(1)、(2)、(6)または(15)に記載の製剤;

(17) 発泡剤が、投与した製剤が消化管内で溶解ないし崩壊する際に、炭酸ガスなどのガス状物質を発生させ薬物を分散させるなどの効果を有する物質である、上記(1)～(6)および(8)～(16)のいずれかに記載の製剤;

(18) 発泡剤が、有機酸と塩基性物質をそれぞれ1種または2種以上組み合わせて用いているものである、上記(1)～(6)および(8)～(17)のいずれかに記載の製剤; および

(19) 発泡剤が、(A) クエン酸(無水クエン酸を含む)、酒石酸およびフタル酸から成る群から選ばれた有機酸と、(B) 炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸マグネシウムなどアルカリ金属およびアルカリ土類金属の炭酸塩から成る群から選ばれた塩基性物質をそれぞれ1種または2種以上組み合わせて用いているものである、上記(1)～(6)および(8)～(18)のいずれかに記載の製剤を提供する。

さらに、別の観点では、本発明は、

(20) グリチルリチンまたはその医薬的に許容される塩、吸収促進剤および発泡剤を含有する腸溶製剤;

(21) 錠剤、顆粒剤、散剤、粉末剤、硬カプセル剤および軟カプセル剤から成る群から選ばれたものである、上記(1)～(20)のいずれかに記載の製剤;

(22) 腸溶性コーティング基剤でコーティングされていることを特徴とする、上記(1)～(21)のいずれかに記載の製剤；

(23) 皮膜中に腸溶性コーティング基剤を含むカプセルを使用した硬カプセル剤および軟カプセル剤から成る群から選ばれたものである、上記(1)～(20)のいずれかに記載の製剤；

(24) グリチルリチンまたはその医薬的に許容される塩を含有する経口製剤であって、経口投与により、優れたグリチルリチンの未変化体の血中濃度推移動態あるいはそれと実質的に同等な性状を示すものであることを特徴とする経口製剤；

(25) 該グリチルリチンの未変化体の血中濃度推移動態が、表7で代表されるものあるいはそれと同様な形態の性状を示すものであることを特徴とする上記(24)記載の製剤；

(26) 該グリチルリチンの未変化体の血中濃度推移動態が、肝臓疾患用剤あるいはアレルギー用剤として有効なものであることを特徴とする上記(24)または(25)記載の製剤；

(27) 該グリチルリチンの未変化体の血中濃度推移動態が、慢性肝疾患の治療において有効なものであることを特徴とする上記(24)または(25)記載の製剤；

(28) グリチルリチンまたはその医薬的に許容される塩を含有する経口製剤であって、経口投与により、優れたグリチルリチンの未変化体の血中移行に関する薬物動態パラメータあるいはそれと実質的に同等な性状を示すものであることを特徴とする経口製剤；

(29) 該グリチルリチンの未変化体の血中移行に関する薬物動態パラメータのうちの少なくとも一つが、表8で代表されるもののうちのいずれか一つあるいはそれと同様な形態の性状を示すものであることを特徴とする上記(28)記載の製剤；

(30) 該グリチルリチンの未変化体の血中移行に関する薬物動態パラメータのうちの少なくとも一つが、肝臓疾患用剤あるいはアレルギー用剤として有効な値を示すものであることを特徴とする上記(28)または(29)記載の製剤；

(31) 該グリチルリチンの未変化体の血中移行に関する薬物動態パラメータのうちの少なくとも一つが、慢性肝疾患の治療において有効な値を示すものであることを特徴とする上記 (28) または (29) 記載の製剤；および

(32) グリチルリチンまたはその医薬的に許容される塩を含有する経口製剤であって、経口投与により、肝臓疾患用剤、例えば、慢性肝疾患用剤あるいはアレルギー用剤として有効なバイオアベイラビリティを提供するものであることを特徴とする製剤を提供する。

本発明のその他の目的、特徴、優秀性及びその有する観点は、以下の記載より当業者にとっては明白であろう。しかしながら、以下の記載及び具体的な実施例、試験例等の記載を含めた本件明細書の記載は本発明の好ましい態様を示すものであり、説明のためにのみ示されているものであることを理解されたい。本明細書に開示した本発明の意図及び範囲内で、種々の変化及び／又は改変（あるいは修飾）をなすことは、以下の記載及び本明細書のその他の部分からの知識により、当業者には容易に明らかであろう。本明細書で引用されている全ての特許文献及び参考文献は、説明の目的で引用されているもので、それらは本明細書の一部としてその内容はここに含めて解釈されるべきものである。

本明細書において、用語「または／および」とは、(1)選択的接続関係と(2)併合的接続関係の両方が存在することを意味しており、例えば「ジーまたは／およびトリグリセリド」の場合では(1)ジーグリセリドまたはトリグリセリド並びに(2)ジーグリセリドおよびトリグリセリドの両方を包含する意味で使用されている。その他においても用語「または／および」は同様に(1)選択的接続関係と(2)併合的接続関係の両方を包含する意味で使用されている。



### 発明を実施するための最良の形態

本発明の具体的な実施の態様としては、消化管吸収の優れたグリチルリチンの経口製剤、特に発泡性腸溶製剤が挙げられる。また、更なる本発明の具体的な実施の態様としては、

- (A) グリチルリチンまたはその医薬的に許容される塩、吸収促進剤および発泡剤を含有する経口製剤および腸溶製剤；
- (B) 吸収促進剤が $C_6 \sim C_{20}$ 脂肪酸またはその塩である上記(A)に記載の製剤；
- (C) 吸収促進剤が中鎖脂肪酸またはその塩である上記(A)に記載の製剤；
- (D) 吸収促進剤がカプリン酸またはその塩である上記(A)に記載の製剤；
- (E) 吸収促進剤が中鎖脂肪酸グリセリドである上記(A)に記載の製剤；および
- (F) 発泡剤が炭酸水素ナトリウムおよびクエン酸または酒石酸から成る上記(A)に記載の製剤が挙げられる。

上記グリチルリチンまたはその医薬的に許容される塩とは、グリチルリチン、グリチルリチンのモノまたはジアンモニウム塩、グリチルリチンのモノまたはジナトリウム塩およびグリチルリチンのモノまたはジカリウム塩などであり、本発明ではこれらを単独または複数用いることができる。

上記吸収促進剤としては、生体に対して安全で、消化管の吸収部位である生体膜へ何らかの作用を与えることにより医薬活性成分の膜透過性を改善する作用を有するものが用いられ、このような吸収促進剤として使用する量ではそれ自身には目立った薬理作用がなく、かつ医薬活性成分や他の製剤添加物と相互作用がないものが便宜に選択される。当該吸収促進剤として、具体的には、a)  $C_6 \sim C_{20}$ 脂肪酸またはその塩、b) 中鎖脂肪酸またはその塩、c) 中鎖脂肪酸グリセリド、d) 脂肪酸アルキルエステル、e) 非イオン性界面活性剤、f) 胆汁酸塩、g) 非ステロイド性抗炎症剤などが挙げられる。上記a)～g)のより具体的な物質としては、次のものが例示される。

- a)  $C_6 \sim C_{20}$ 脂肪酸またはその塩：カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラ

ウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸またはそれらのナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩。

b) 中鎖脂肪酸またはその塩： $C_6 \sim C_{12}$ 脂肪酸である、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸またはそれらのナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩。

c) 中鎖脂肪酸グリセリド： $C_6 \sim C_{12}$ 脂肪酸であるカプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸のモノー、ジーまたは／およびトリグリセリド。

d) 脂肪酸アルキルエステル：カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸などの $C_6 \sim C_{20}$ 脂肪酸のアルキルエステル（例：メチルエステル、エチルエステル、 $n$ -プロピルエステル、イソプロピルエステル、 $n$ -ブチルエステル、セチルエステル、イソセチルエステル）；セバシン酸、アジピン酸などのジ脂肪酸のジアルキルエステル（例：ジメチルエステル、ジエチルエステル、ジ- $n$ -プロピルエステル、ジイソプロピルエステル）。

e) 非イオン性界面活性剤：ポリオキシエチレンアルキルエーテル（例：ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル）、ポリオキシエチレンアルキルアリルエーテル（例：ポリオキシエチレンニルフェニルエーテル）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（例：モノステアリン酸ポリエチレングリコール、ジステアリン酸ポリエチレングリコール）、ソルビタン脂肪酸エステル（例：セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン）、プロピレングリコール脂肪酸エステル（例：ジオレイン酸プロピレングリコール、モノステアリン酸プロピレングリコール）、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（例：ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例：モノパルミチン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエ

チレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン)、グリセリン脂肪酸エステル(例:モノオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン)、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール。

f) 胆汁酸塩:デオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、ケノデオキシコール酸ナトリウム、グリコウルソコール酸ナトリウム、ウルソデオキシコール酸ナトリウム。

g) 非ステロイド性抗炎症剤:サリチル酸ナトリウム、5-メトキシサリチル酸ナトリウム、インドメタシン。

上記吸収促進剤は、単独でまたは適宜組み合わせで使用することができるが、これらの中で特に好ましい吸収促進剤としては、上記の中鎖脂肪酸またはその塩、中鎖脂肪酸グリセリドなどが挙げられる。

上記発泡剤としては、投与した製剤が消化管内で溶解ないし崩壊する際に、ガス状物質(炭酸ガス)を発生させ薬物を分散させるなどの効果を有する物質であり、典型的なものとしては、有機酸と塩基性物質をそれぞれ1種または2種以上組み合わせて用いることができる。当該有機酸としては、クエン酸(無水クエン酸を含む)、酒石酸、フタル酸などが挙げられ、また、当該塩基性物質としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび炭酸マグネシウムなどアルカリ金属およびアルカリ土類金属の炭酸塩が挙げられる。

以上の吸収促進剤および発泡剤を使用し、自体公知の方法により製剤化し所望の経口製剤(例:錠剤、顆粒剤、散剤、粉末剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤)を得ることができるが、その際に腸溶製剤としての加工を施すことが好ましい。上記腸溶製剤とは、胃で崩壊せず腸内で崩壊させることを目的とする腸溶性コーティング基剤でコーティングした経口用の錠剤・顆粒剤・散剤・粉末剤並びに皮膜中に腸溶性コーティング基剤を含むカプセルを使用した硬カプセル剤および軟カプセル剤をいう。当該腸溶性コーティング基剤に使用する具体的な物質としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース

、酢酸フタル酸セルロース、メタアクリル酸・アクリル酸エチル・コポリマー、メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル・コポリマー、セルロースアセテートトリメリテート、ポリビニルアセテート フタレートおよびセラックなどが挙げられる。上記腸溶性コーティング基剤は単独でまたは適宜混合して使用することができる。

本発明の経口製剤に使用される成分としては、上記の吸収促進剤および発泡剤に加えて、他の医薬的に配合可能な成分を加えることができ、むしろ、その方が本発明の目的達成に好ましいことがある。そのような追加の成分としては、アミノ酢酸、L-システイン、DL-メチオニンなど各種アミノ酸またはその塩（例：塩酸塩、アルカリ金属塩）が挙げられる。

本発明の経口製剤は、通常の錠剤、顆粒剤、散剤、粉末剤およびカプセル剤の製造方法、例えば、第13改正日本薬局方の製剤総則に記載の方法および腸溶性コーティング基剤によるコーティングにおいて通常使用される公知の方法で製造することができる。この際、上記吸収促進剤、発泡剤などに加えて、製剤製造上通常使用される賦形剤、結合剤、滑沢剤、安定化剤、矯味剤、着色剤等を所望により配合することができる。

本発明の経口製剤に含まれるグリチルリチンまたはその医薬的に許容される塩の量は、所望の薬効を発現する量であればよく、患者の症状、年齢、体重等によって異なるが、グリチルリチンに換算して、1回量は1～1,000mg程度であり、これを1日1～数回投与することができる。

本発明の経口製剤に含まれる吸収促進剤の量は、吸収促進の目的達成に十分な量であればよいが、グリチルリチン1重量部に対して通常は0.1～30重量部、好ましくは0.2～20重量部程度である。また、本発明の経口製剤に含まれる発泡剤の量は、グリチルリチン1重量部に対して0.1～20重量部、好ましくは0.2～10重量部程度である。さらに、本発明の腸溶製剤における腸溶性コーティング基剤の量は、胃での崩壊を起こさないのに十分な量であればよく、通常は本発明経口製剤（例：錠剤）の外面に50～500ミクロン程度の腸溶性皮膜を施すか、もしくは、通常の腸溶性硬カプセルまたは軟カプセルをそのまま用いることが可能であり、むしろその方が便宜である。

本発明の製剤は、グリチルリチンの消化管吸収を高めるために、吸収促進剤の添加および腸溶皮膜コーティング技術を採用したほか、これまで全く試みられなかった発泡剤を使用することにより目的とするグリチルリチンの腸内吸収を達成させ、初めて実用的なグリチルリチン経口剤を完成したものである。すなわち、小腸において腸溶皮膜が溶解した後、腸内液との接触により発泡と同時に一挙にグリチルリチンが放出されるが、この発泡段階がグリチルリチン未変化体の血中への移行に大きく寄与していることが後述する試験によって推察、確認されている。

### 実施例

以下に、実施例、比較例および試験例に基づいて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例示に限定されない。本発明では、本明細書の思想に基づく様々な実施形態が可能であることは理解されるべきである。

全ての実施例、比較例および試験例は、他に詳細に記載するもの以外は、標準的な技術を用いて実施したもの、又は実施することのできるものであり、これは当業者にとり周知で慣用的なものである。

### 実施例 1

表1（実施例1）の核錠処方成分を混合して得られた打錠用粉末を、打錠機により径約 9.0mm、厚み約 5mmの錠剤に直打製錠した。さらに、得られた錠剤をフィルムコーティング装置により、皮膜処方成分のヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート（HPMCAS）を用いて腸溶性皮膜を施した。

表1 1錠当たりの処方成分

	処方成分	実施例1 (mg) (錠剤)	比較例1 (mg) (錠剤*)
核錠	グリチルリチン	40.0	40.0
	無水クエン酸	39.0	39.0
	炭酸水素ナトリウム	51.0	51.0
	結晶セルロース	49.3	69.3
	コーンスターチ	49.2	69.2
	クロスポビドン	15.0	15.0
	合成ケイ酸アルミニウム	15.0	15.0
	ステアリン酸マグネシウム	1.5	1.5
	カプリン酸ナトリウム	40.0	—
皮膜	HPMCAS	30.0	30.0
	合 計	330.0	330.0

\* 吸収促進剤を含まない発泡性腸溶錠

## 比較例1

表1（比較例1）の処方成分（カプリン酸ナトリウム不使用）について、実施例1と同様に処理し、腸溶性皮膜コーティング錠を得た。

## 実施例2～4

表2（実施例2～4）の各処方成分について、実施例1と同様に処理し、腸溶性皮膜コーティング錠を得た。

表2：1錠当たりの処方成分

	処方成分	実施例 2 (mg) (錠剤)	実施例 3 (mg) (錠剤)	実施例 4 (mg) (錠剤)
核錠	グリチルリチン	40.0	40.0	40.0
	無水クエン酸	39.0	39.0	—
	酒石酸	—	—	42.5
	炭酸水素ナトリウム	51.0	51.0	47.5
	結晶セルロース	60.0	39.5	80.0
	乳糖	60.0	39.0	40.0
	クロスポビドン	15.0	—	—
	寒天	—	15.0	15.0
	合成ケイ酸アルミニウム	15.0	15.0	15.0
	ステアリン酸マグネシウム	—	1.5	—
	ラウリル酸ナトリウム	20.0	—	—
	オレイン酸ナトリウム	—	60.0	—
	カプリル酸ナトリウム	—	—	20.0
皮膜	HPMCAS	30.0	30.0	30.0
合	計	330.0	330.0	330.0

## 実施例 5 および 6

表3に示した実施例5および6の処方成分を混合して得られた粉末を、それぞれ市販の腸溶性カプセルAS-L〔商品名：フロイント産業（株）製〕第0号および第3号に充填し、腸溶性カプセル剤を得た。

表3：1カプセル当たりの処方成分

処方成分	実施例5 (mg) (カプセル)	実施例6 (mg) (カプセル)
グリチルリチン	40.0	40.0
無水クエン酸	39.0	19.0
炭酸水素ナトリウム	51.0	25.0
結晶セルロース	65.0	—
コーンスターチ	65.0	—
カプリン酸ナトリウム	40.0	40.0
合 計	300.0	124.0
備 考	腸溶性カプセルに充填	腸溶性カプセルに充填

## 実施例7

表4（実施例7）のHPMCASを除く処方成分を混合して得られた粉末を、押し出し造粒機を用いて造粒し、直径約1.2mmの円形顆粒に整粒後、遠心流動型コーティング装置によりHPMCASを用いて腸溶性皮膜を施し、腸溶性顆粒を得た。



表4：顆粒剤の処方成分

処方成分	実施例7 (mg) (顆粒)
グリチルリチン	40.0
酒石酸	21.2
炭酸水素ナトリウム	23.8
結晶セルロース	120.0
乳糖	40.0
コーンスターチ	25.0
低置換度ヒドロキプロピルセルロース	20.0
カプリル酸ナトリウム	20.0
HPMCAS	90.0
合 計	330.0

## 比較例2

表5（比較例2）に示した処方成分について、前記した腸溶性カプセルAS-L第0号に充填し、吸収促進剤および発泡剤を含まない腸溶性カプセル剤を製造した。

## 比較例3

表5（比較例3）に示した処方成分について、カプリン酸にグリチルリチンを加えて均一に懸濁させ、比較例2と同一の腸溶性カプセルに充填し、発泡剤を含まない腸溶性カプセル剤を製造した。

表5 1カプセル当たりの処方成分

処方成分	比較例2 (mg) (カプセル*1)	比較例3 (mg) (カプセル*2)
グリチルリチン	40	40
カプリン酸	—	460
備考	腸溶性カプセルに充填	腸溶性カプセルに充填

\*1 吸収促進剤および発泡剤を含まない。

\*2 発泡剤を含まない。

## 比較例4

表6（比較例4）の処方成分について、実施例1と同様に処理し、発泡剤を含まない腸溶性皮膜コーティング錠を得た。

表6 1錠当たりの処方成分

処方成分	比較例4 (mg) (錠剤)
グリチルリチン	40.0
結晶セルロース	94.2
コーンスターチ	94.3
クロスポビドン	30.0
ステアリン酸マグネシウム	1.5
カプリン酸ナトリウム	40.0
HPMCAS	30.0
合 計	330.0

## 試験例 1

<試験法> 1群3頭のビーグル犬(雄、体重10~12kg)を用いて、実施例1および比較例1で製造した発泡性腸溶錠を、1頭につき1錠(グリチルリチン40mg含有)経口投与後、経時的に採血し、グリチルリチンの未変化体の血中濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定した。表7に得られた血中濃度推移を示し、さらに、C<sub>max</sub>(最高血中濃度)、T<sub>max</sub>(最高血中濃度到達時間)および投与後10時間のAUC(area under the curve、曲線下面積)を求め、表8に示した。表7および8に示した値はいずれも3頭の平均値である。

表7 グリチルリチン未変化体の血中濃度

投与後の時間 (時間)	実施例1の製剤(錠剤) ( $\mu\text{g/ml}$ )	比較例1の製剤(錠剤) ( $\mu\text{g/ml}$ )
0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0
1.0	0.0	0.0
2.0	0.0	0.0
3.0	7.16	0.36
4.0	7.22	0.35
6.0	4.86	0.28
8.0	3.97	0.26
10.0	3.60	0.24
備考	—	吸収促進剤を含まない

表8 グリチルリチン未変化体の血中移行に関する薬物動態パラメータ

	実施例1の 製剤 (錠剤)	比較例1の 製剤 (錠剤)	比較例2の 製剤 (カプセル)	比較例3の 製剤 (カプセル)	比較例4の 製剤 (錠剤)
C <sub>max</sub> (μg/ml)	9.78	0.37	検出不可	1.72	0.42
T <sub>max</sub> (時間)	3.3	3.3	検出不可	4.0	6.7
AUC <sub>0-10</sub> (μg 時間/ml)	39.3	2.2	検出不可	10.8	1.7
AUC の相対比	100	5.6	—	27.5	4.3
備考	—	吸収促進剤 を含まない	発泡剤・吸収促 進剤を含まない	発泡剤を含ま ない	発泡剤を含ま ない

## &lt;結果&gt;

実施例1および比較例1は、ともに発泡性腸溶錠であるが、表7および8より明らかなように、投与後3～10時間におけるグリチルリチン未変化体の血中濃度は、吸収促進剤（カプリン酸ナトリウム）を含まない比較例1の製剤の場合は、0.24～0.36 μg/mlと低く推移したのに対し、実施例1の製剤では、3.60～7.22 μg/mlと極めて高く推移し、本発明の製剤は優れた吸収促進効果を示すことが認められた。

## 試験例2

<試験法>比較例2および3で製造した腸溶性カプセル剤について、1群3頭のビーグル犬（雄、体重10～12kg）を用い、1頭につき1カプセル（グリチルリチン40mg含有）経口投与後、経時的に採血し、グリチルリチンの未変化体の血中濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定した。表9に血中濃度推移を示し、また、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> および投与後10時間のAUCを求め、表8に示した。なお、表8および9に示した値はいずれも3頭の平均値である。

表9 グリチルリチン未変化体の血中濃度

投与後の時間 (時間)	比較例2の製剤(カプセル) ( $\mu\text{g/ml}$ )	比較例3の製剤(カプセル) ( $\mu\text{g/ml}$ )
0	0.0	0.0
0.5	0.0	0.0
1.0	0.0	1.01
2.0	0.0	1.02
4.0	0.0	1.51
6.0	0.0	1.23
8.0	0.0	1.05
10.0	0.0	0.10
備考	発泡剤・吸収促進剤を含まない	発泡剤を含まない

## &lt;結果&gt;

比較例2および3の製剤は、いずれも発泡剤を含まない腸溶性カプセル剤であるが、表8および9から明らかなように、吸収促進剤も含まない比較例2の製剤の場合は、血中においてグリチルリチン未変化体は検出されず、一方、吸収促進剤を配合した比較例3の製剤の場合は、投与後1～10時間においてグリチルリチン未変化体の血中濃度が0.10～1.51  $\mu\text{g/ml}$ で推移し、やや吸収促進効果が認められた。しかし、比較例3の製剤は、吸収促進剤とともに発泡剤を含有する実施例1の製剤に比べ、グリチルリチンの吸収促進効果は低いことが判明した。

## 試験例3

<試験法> 1群3頭のビーグル犬(雄、体重10～12kg)を用いて、比較例4で製造した腸溶錠を、1頭につき1錠(グリチルリチン40mg含有)経口投与後、

経時的に採血し、グリチルリチンの未変化体の血中濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定した。その血中濃度推移から、 $C_{max}$ 、 $T_{max}$  および投与後10時間のAUCを求め、表8に示した。表8に示した値はいずれも3頭の平均値である。

#### <結果>

比較例4の製剤は、吸収促進剤を含有するものの発泡剤を含まない腸溶錠であり、表8から明らかなように、グリチルリチン未変化体の最高血中濃度は $0.42 \mu\text{g/ml}$ と低く、吸収促進剤および発泡剤を含有する実施例1の製剤に比べ、グリチルリチンの吸収促進効果は極めて低いことが判明した。

#### 産業上の利用可能性

本発明によるグリチルリチンの発泡性腸溶製剤は、吸収改善を意図した従来の経口剤に比べ、発泡剤を加えることによって優れたグリチルリチンの消化管吸収を達成することが可能であり、加えて特殊な工程を必要とせず簡便な方法で得られ製剤製造上有利である。本発明は、患者負担が少なく、効果の面でも注射剤に劣らない実用的なグリチルリチン経口剤を提供するものである。

本発明は、前述の説明及び実施例、試験例などに特に記載した以外も、実行できることは明らかである。上述の教示に鑑みて、本発明の多くの改変及び変形が可能であり、従ってそれらも本件添付の請求の範囲の範囲内のものである。

## 請求の範囲

1. グリチルリチンまたはその医薬的に許容される塩、吸収促進剤および発泡剤を含有する経口製剤。
2. 腸溶製剤である請求項1に記載の経口製剤。
3. 吸収促進剤がC<sub>6</sub>～C<sub>20</sub>脂肪酸またはその塩である請求項1または2に記載の製剤。
4. 吸収促進剤が中鎖脂肪酸またはその塩である請求項1または2に記載の製剤。
5. 吸収促進剤がカプリン酸またはその塩である請求項1または2に記載の製剤。
6. 吸収促進剤が中鎖脂肪酸グリセリドである請求項1または2に記載の製剤。
7. 発泡剤が炭酸水素ナトリウムおよびクエン酸または酒石酸から成る請求項1または2に記載の製剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01157

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/70, 9/46 // C07H15/256

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/70, 9/46 // C07H15/256

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 4835142, A (Teijin Limited), 30 May, 1989 (30. 05. 89) (Family: none)	1-7
A	JP, 7-277972, A (Dainippon Ink & Chemicals, Inc.), 24 October, 1995 (24. 10. 95), Par. Nos. [0028] to [0049] (Family: none)	1-7
A	JP, 6-192107, A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 12 July, 1994 (12. 07. 94) (Family: none)	1-7
A	JP, 3-255037, A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 November, 1991 (13. 11. 91) (Family: none)	1-7
A	JP, 51-57813, A (Sankyo Co., Ltd.), 20 May, 1976 (20. 05. 76) & DE, 2551280, A & US, 2961041, A & FR, 2290912, A & GB, 1485676, A	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
7 May, 1999 (07. 05. 99)

Date of mailing of the international search report  
18 May, 1999 (18. 05. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>°</sup> A61K31/70, 9/46//C07H15/256

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>°</sup> A61K31/70, 9/46//C07H15/256

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US, 4835142, A (Teijin Limited) 30. 5月. 1989 (30. 05. 89) ファミリーなし	1-7
A	JP, 7-277972, A (大日本インキ化学工業株式会社) 24. 10月. 1995 (24. 10. 95) 【0028】~【0049】 ファミリーなし	1-7
A	JP, 6-192107, A (株式会社三和化学研究所) 12. 7月. 1994 (12. 07. 94) ファミリーなし	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07. 05. 99

国際調査報告の発送日

18.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

須下 浩一



4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 3-255037, A (参天製薬株式会社) 13. 11月. 1991 (13. 11. 91) ファミリーなし	1-7
A	JP, 51-57813, A (三共株式会社) 20. 5月. 1976 (20. 05. 76) &DE, 2551280, A&US, 2961041, A &FR, 2290912, A&GB, 1485676, A	1-7